FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° 414

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

ARDOLINO CARMINE

Né à New-York (U. S. A.), le 10 Mai 1905

Les injections de peptone de Witte

DANS

le Traitement de l'Hémophilie familiale et du Purpura

Président : M. LŒPER, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1930

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/lesinjectionsdep0000ardo

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 **THÈSE** N°.....

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

ARDOLINO CARMINE

Né à New-York (U. S. A.), le 10 Mai 1905

Les injections de peptone de Witte

DANS

le Traitement de l'Hémophilie familiale et du Purpura

Président : M. LŒPER, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—

1931

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgic.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOURE	Pathologie chirurgic.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologiq.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
MORLAYE	Clinique chirurgicale.
ATWELL	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LEBEL-DUPUIS	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.

MM.	
LEVY-SOLAL	Clinique obstétr
LEBEL	Clinique médica
MERGIER	Clinique obstétr
MOUQUET	Clinique chirurgi
PROUST	Clinique chirurgi
SCHWARTZ	Clinique chirurgi

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MOUCHOTTE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique infantile pour les accidents du travail, les maladies de guerre et les infirmes civils.
BEER	Stomatologie.
CHARLES-BEER	Rééducation physique.
LEPOUTRE-LEBEAU	Radiologie clinique.
VEILLARD	Pédiculture.

Par délibération en date du 3 décembre 1918, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées devront être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Ma Mère

En témoignage de mon amour filial.

A M. le Professeur LOEPER

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de thérapeutique
Médecin de l'Hopital de la Pitié

Qu'il reçoive ici l'expression de notre très vive reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait de présider notre thèse.

A NOTRE MAITRE M. le Docteur Léon TIXIER

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et auquel nous devons le sujet de cette étude et qui a bien voulu nous communiquer ses idées et observations personnelles et nous aider de ses précieux conseils.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. le Professeur P. SEBILEAU.
M. le Professeur TEISSIER.
M. le Professeur COUVELAIRE.
M. le Professeur H. GOUGEROT.

M. le Docteur L. TIXIER, médecin des hôpitaux.

Introduction

Une thérapeutique hémostatique, pour être vraiment efficace, doit remplir une ou plusieurs des conditions physiologiques qui président à l'hémostase spontanée.

De quelle façon réagit physiologiquement l'organisme vis-à-vis d'une hémorragie ?

C'est naturel, avant d'aborder une thérapeutique dont l'objet est d'aider la nature à faire son œuvre — l'hémostase — de demander d'abord à cette même nature comment il faut faire pour lui porter une aide rationnelle.

Le processus de l'hémostase, après blessure d'un vaisseau, comprend plusieurs temps :

1° La rétraction du vaisseau qui saigne ; cette rétraction, qui est sous la dépendance d'un réflexe nerveux aboutissant aux nerfs vaso-constricteurs, prépare simplement l'hémostase.

2° La coagulation du sang : c'est le phénomène primordial. L'arrêt spontané de l'hémorragie dépend surtout de ce processus physiologique.

3° La réparation du vaisseau : La fibrine, qui fait partie du caillot d'obturation, dirige le pro-

cessus réparateur ; le long des travées fibrineuses, les cellules de l'endothélium prolifèrent, s'anastomosent entre elles, puis subissent, en dernier lieu, l'organisation conjonctive.

Etant données ces trois conditions essentielles à la production d'une bonne hémostase, la thérapeutique des hémorragies apparaît, théoriquement, très simple :

Provoquer la vaso-constriction, favoriser la coagulation : Voilà l'hémorragie arrêtée. Malheureusement, la réalité n'est pas aussi simple. Une médication inspirée de ces principes connaît de fréquents échecs ; des agents thérapeutiques, dont l'action semble, au premier abord, moins physiologique, réussissent quelquefois mieux. C'est qu'il y a, en effet, des hémostatiques dont nous connaissons imparfaitement le mode d'action et qu'il y a, d'autre part, des hémorragies dont nous ne saisissons pas toujours le mécanisme.

Malgré les nombreux travaux qui ont paru dans ces dernières années, on peut se rendre compte très facilement que les auteurs sont loin d'être d'accord, lorsqu'il s'agit de la pathogénie et de la classification des divers états hémorragiques : hémophilie, purpura, etc.

La tendance à saigner spontanément est un syndrome qui, très souvent, échappe à notre entendement. L'imperfection de nos connaissances explique la fragilité de nos classifications, et en même temps nos incertitudes thérapeutiques.

Etude Analytique de la Coagulation

Nous avons vu que des trois conditions essentielles à la production de l'hémostase spontanée, la plus importante est la coagulation sanguine.

Par quel processus le sang réalise-t-il cette coagulation ?

Dans l'intérieur des vaisseaux, le sang ne coagule pas, du moins tant que les parois de ces vaisseaux sont intactes. Le sang contenu dans la veine jugulaire d'un cheval, isolée entre deux ligatures et séparée du corps de l'animal, ne se coagule pas. Si on introduit dans ce tronçon veineux un corps étranger, une aiguille par exemple, ou par un autre moyen quelconque, à détruire la vitalité de sa paroi, la coagulation apparaît. (Hewson, Bruker).

Si l'on observe le sang, tandis qu'il coagule, on s'aperçoit que le processus s'effectue en deux temps :

1° La prise en masse du sang survient au bout d'un temps variable, selon l'animal employé : cobaye, 2-8 minutes ; cheval, 2-3 heures ; homme, 2-10 minutes.

Masse homogène en apparence, prenant en une seule masse les éléments figurés et la partie liquide du sang.

2° Dans un deuxième temps, apparaît la *rétraction du caillot*. Cette rétraction commence quelques minutes après la coagulation massive, et se termine quelques heures après. Il en résulte la formation d'un caillot, constitué par les éléments figurés du sang, enfermés dans une substance blanchâtre, filamenteuse — la fibrine. Il s'en sépare de ce caillot un liquide clair et limpide — c'est le *sérum*.

On sait, depuis Hewson, que le plasma peut se coaguler indépendamment des globules, expérience faite par lui en 1770, au moyen de la décantation des hématies en présence de sulfate de soude.

Denis, en 1856, sépara du plasma une substance, albuminoïde, précipitable par le chlorure de sodium, qu'il appela *Plasmine* ou *fibrinogène*. Cette plasmine dissoute dans l'eau a la propriété de donner un coagulum, comme le plasma lui-même. Denis conclut que la coagulation était due à la décomposition de la plasmine en deux substances : la *fibrine concrète* et la *fibrine dissoute*.

Depuis trois quarts de siècle la question de la transformation du fibrinogène en fibrine a été l'objet de nombreuses études de la part des biologistes et des physiologistes ; certains y ont consacré leur vie.

Voici comment on peut résumer les diverses théo-

ries et hypothèses qu'on a proposées pour expliquer la transformation du fibrinogène en fibrine.

Pour Schmidt (1872) le phénomène de la coagulation consiste dans une combinaison chimique entre deux substances, le fibrinogène et la paraglobine (la paraglobine de Schmidt est la fibrine dissoute de Denis). La plasmine de Denis n'est pas pour Schmidt une substance simple mais un complexe composé de deux substances : le fibrinogène et la paraglobine. Ces deux substances entrent en combinaison pour former la fibrine.

Pour que ces deux substances entrent en combinaison, il faut l'intervention d'une troisième : Un *ferment soluble* (fibrine-ferment, appelé encore thrombine). Ce fibrine-ferment est le résultat de la décomposition des globules blancs.

D'après Arthur, une autre condition est nécessaire pour que la coagulation ait lieu. Si on ajoute une solution d'oxalate de sodium, le sang ne coagule pas, parce que le calcium du sang est précipité par l'oxalate. Une certaine proportion de sels de chaux est donc nécessaire.

Hammarsten a montré que cette action du calcium ne porte pas sur la formation de la fibrine, mais bien sur celle du ferment.

Selon plusieurs auteurs (Morawitz, de Fuld et Spiro) le plasma circulant contient du fibrinogène et une substance enzymatique spéciale, le *thrombogène* ou sérozyme (de Fuld et Spiro). L'altération des cellules du sang, spécialement les leucocytes,

des plaquettes et en général de toutes les cellules de l'organisme, produit une autre substance : *la thrombokinase* (Morawitz) ou cytozyme (de Fuld et Spiro). La thrombine se forme par l'union de deux de ces substances — la thrombogène (ou sérozyme) avec la thrombokinose (ou cytozyme) en présence d'un sel de calcium. La thrombine, à son tour, agit sur le fibrinogène pour donner la fibrine.

En résumé, le phénomène de la coagulation, selon la conception chimique, devrait s'exprimer ainsi :

I temps : Thrombogène + Thrombokinase + Ca (ion) = thrombine (fibrine-ferment)

(ou serozyme) (ou cytozyme)

II temps: Thrombine + Fibrimogène = Fibrine

Le mécanisme de la coagulation est donc basé sur la transformation du thrombogène en thrombine avec l'aide de la thrombokinase et des ions calciques ; la dite thrombine entraînant la transformation consécutive du fibrinogène en fibrine.

*
* *

En 1886, Wooldrige constate que le plasma de propeptone I coagule rapidement quand on lui ajoute des leucocytes lavés et qu'il ne coagule pas quand

(1) Le plasma de propeptone est le plasma qui est recueilli après qu'on a injecté du peptone de Witte brusquement dans une veine et ainsi faisant à rendre le sang incoagulable

on lui ajoute le sérum exsudé d'un caillot de sang.

Ayant isolé, par la méthode de Hammarsten (précipitation répétée plusieurs fois par le chlorure de sodium à demi-saturation), le fibrinogène de ce plasma de propeptone, il vit que les solutions de fibrinogène obtenues successivement en dissolvant dans l'eau le premier précipité, puis le second précipité, puis les suivants, tendent de plus en plus à prendre des propriétés différentes de celles du plasma. La première solution est encore facilement coagulée par les leucocytes, elle est aussi coagulée (mais difficilement) par le sérum. Déjà, dans la seconde solution, on observe un renversement complet des conditions réalisées dans le plasma ; le sérum seul fait coaguler la seconde solution, les leucocytes n'ont plus d'action (Wooldrige). Cette même expérience fut répétée par Morawitz et Nolf, avec les mêmes résultats.

Cette expérience fondamentale démontre donc qu'une solution de fibrinogène pur, qui contient des sels de chaux, reste parfaitement fluide quand on lui ajoute des leucocytes (ou un extrait de leucocytes). Wooldrige en conclut que le plasma de toute vertèbre contient tout ce qu'il faut pour former le caillot.

Nolf reprend ces expériences de Wooldrige et montre qu'il existe dans le plasma trois substances : 1° *le fibrinogène ;* 2° *le thrombogène ;* 3° *la thrombozyme*. La stabilité plus ou moins grande du plasma, la tendance plus ou moins marquée à coaguler

spontanément peuvent être complètement indépendantes de la richesse en éléments de coagulation.

« Pour qu'un caillot puisse se produire, il faut la présence de sels de chaux et trois substances protéiques : le fibrinogène, le thrombogène, le thrombozyme ».

Ces trois éléments se trouvent à l'état colloïdal dans la circulation, et chacun d'eux présente une affinité pour les deux autres. Leur union, dans des conditions favorables, provoque la précipitation d'un produit insoluble, *la fibrine*, un produit qui n'est pas, comme dans la conception chimique, un fibrinogène plus ou moins modifié, mais un *complexe protéique*.

La thrombine résulte de l'union de l'excès du thrombogène et de la thrombozyme. « C'est une sorte de fibrine incomplète, ne contenant que deux des constituants de la fibrine ».

Comme on voit, l'élément fondamental de la coagulation, dans la conception chimique, c'est-à-dire la *thrombine*, qui serait l'agent indispensable à la transformation de fibrinogène en fibrine, n'en est, pour certains auteurs modernes, qu'un produit final et n'entre pas en jeu dans la réaction (elle peut aider la réaction mais à titre thrombo-plastique).

Mais, s'il en est ainsi, comment comprendre la fluidité du plasma dans les vaisseaux ?

« Tout plasma contenant la thrombozyme, le thrombogène, le fibrinogène et les sels de chaux,

il y aurait grand danger de coagulation intravasculaire, n'était la présence dans le plasma d'une ou plusieurs substances *qui s'opposent à la coagulation*. Parmi ces substances, il en est une au moins qui joue un rôle très important : c'est *l'anti-thrombine hépatique*... C'est par ce mécanisme que se trouve ainsi réalisé l'équilibre entre les colloïdes des humeurs et la parfaite stabilité du sang dans les vaisseaux.

On peut résumer cette théorie de la façon suivante :

Thrombogène + Fibrinogène + Thrombozyme + Ca = fibrine.

Thrombogène en excès + thrombozyme en excès = thrombine.

Conclusion : La thrombine, substance primordiale dans la conception chimique, devient une substance secondaire dans la conception physique.

*
* *

Action favorisant et empêchant la coagulation

Il est impossible de quitter cet intéressant chapitre de la physiologie du sang sans dire quelques mots des actions favorisantes et empêchantes qui interviennent aussi dans la coagulation.

ACTIONS FAVORISANTES : Conception chimique :

Le sel de chaux : Rôle très important pour le

premier temps de la coagulation (transformation du proferment en ferment (Arthur et Pages, 1890). Mais ils ne sont plus nécessaires et la coagulation se poursuit même en leur absence, une fois que la pro-thrombine est transformée en thrombine.

LES SOLUTIONS SALINES : d'une façon générale (Hammarsten).

LES SUCS DE TISSUS (Poa et Pelleconi, Nolf, Morawitz, Delezenne).

Les sécrétions leucocytaires et endothéliales (Nolf).

La thrombokinase (Morawitz).

Conception physique :

Il existe hors des vaisseaux d'innombrables facteurs qui créent des conditions favorables à la coagulation, sans apporter à la fibrine aucun constituant essentiel. Ce sont les agents thrombo-plastiques : contact avec les parois de la plaie, substances insolubles infiniment divisées, poudres cristalloïdes ou colloïdes, ions calciques et autres. (Nolf, Congrès français de Médecine, 1912).

Les globules blancs, les cellules endothéliales qui jouent un rôle très important dans la conception chimique sont ici les producteurs de thrombozyme dans la circulation et des agents thrombo-plastiques en dehors des vaisseaux. C'est en ce sens que

l'irritation et la destruction des éléments blancs peuvent favoriser la coagulation du plasma.

ACTION EMPÊCHANTE.

Causes physiques : Certains contacts ; paraffine, contact lisse.

Causes chimiques : Certains sels (citrate de soude, sulfate de soude, etc.).

Substances biologiques : a) Substances du type antithrombine : hérudine de l'extrait de sangsue, etc ; b) substances du type antikinase : venin de cobra.

A l'état normal, il existe un état d'équilibre entre les substances favorisantes et les empêchantes, comme on le verra par la suite :

Origine des substances coagulantes et anti-coagulantes

On crut d'abord que les substances coagulantes prenaient leur origine dans le foie et dans les sécrétions leucocytaires et endothéliales (Nolf, Doyen et ses élèves). Mais bientôt, on s'aperçut que les extraits de la plupart des tissus avaient une action favorisante sur la coagulation (Doyen, Gley, Delezenne, Nolf).

Il est possible de déceler dans divers organes (rate, pancréas, ganglions lymphatiques, intestins, reins, testicules, cerveau, poumons) une substan-

ce anti-coagulante probablement identique à l'antithrombine qui passe du foie dans le sang sur l'influence de la propeptone.

Cette substance est masquée dans les organes par une substance ou plusieurs substances qui activent énergiquement la coagulation du sang in vitro. (Doyen, Soc. de Biologie, 1912).

Ainsi, on peut admettre qu'il y a une sorte d'équilibre pluriglandulaire qui entraîne la coagulation. Chacun des tissus de l'organisme est capable de produire à la fois la substance coagulante et anticoagulante selon le besoin. Il en résulte la nécessité d'un mécanisme régulateur qui établisse l'équilibre entre ces forces opposées. La fluidité du sang et le maintien d'une coagulabilité normale dépendent strictement de ce régulateur.

L'état pathologique résulte d'un trouble de cet équilibre.

ROLE DES HEMATOBLASTES.

Disons un dernier mot sur l'importance du rôle des hématoblastes, rôle sur lequel insistent Hayem, Morawitz, etc.

« Les liquides privés de globulines ne coagulent pas ou avec une extrême lenteur. La richesse du sérum en thrombine après coagulation tient à l'existence de plaquettes dont l'importance se conçoit quand on connaît leur nombre énorme dans le sang et le fait qu'une trace de plaquette suffit à

produire une dose fort notable de thrombine. (Bordet et Delange, Ann. de l'Institut Pasteur, 1912-1913).

Cet exposé de quelques vues et expériences nouvelles sur la coagulation du sang normal était indispensable avant d'aborder l'étude des propriétés du sang dans les divers syndromes hémorragiques.

De notre étude, jusqu'à présent, il résulte trois notions principales qu'il faut résumer ici. Beaucoup de causes peuvent enlever au sang tout ou partie de sa coagulabilité spontanée :

1° Les affections qui troublent les organes qui fournissent à l'organisme les substances nécessaires à la coagulation (le foie, les reins, les poumons, les glandes endocrines, etc.). L'action exercée par les affections graves du foie, sur la coagulation, est bien connue. Corin et Arsiaux, Jacoby et Morawitz ont bien étudié à ce sujet l'intoxication phosphorique qu'on peut prendre comme type.

Expérimentalement, Doyen, Nolf ont réalisé chez l'animal, après abouchement de la veine porte dans la veine cave, une incoagulabilité par insuffisance hépatique. Les hémorragies causées par les infections généralisées et graves (fièvre jaune, dysenterie, scarlatine, variole, etc.) sont encore des exemples de ce rôle joué par les divers organes dans la coagulation spontanée.

2° Une modification des éléments blancs du sang (leucocytes, plaquettes), qui ont un rôle analogue

au foie (sécrétion des éléments favorables à la coagulation) peut également avoir une influence marquée sur la coagulation.

Il ne faut pas non plus oublier le rôle important que jouent les éléments figurés du sang comme agents thrombo-plastiques au niveau d'une plaie.

3° Enfin, une troisième modification doit être considérée : l'altération des endothéliums qui, eux aussi, sécrètent des éléments coagulants du plasma, et jouissent de la même propriété thrombo-plastique que les éléments figurés du sang. L'insuffisance des endothéliums se traduit en clinique par la fragilité des parois qu'on trouve dans certains syndromes hémorragiques (purpura, hémophilie).

La complexité de ces différents facteurs explique la variété des syndromes cliniques dans lesquels la coagulation du sang se trouve modifiée. On se trouve ainsi en présence des syndromes divers causés par l'exagération ou l'insuffisance de telle ou telle qualité du plasma. On n'en saurait donner de meilleur exemple que l'hémophilie.

Hémophilie

Si l'hémophilie peut être une affection familiale, héréditaire, elle est aussi un *état, un syndrome,* caractérisé par une grande tendance aux hémorragies (provoquées beaucoup plus souvent que spontanées) en relation, soit avec une fragilité particulière des tuniques vasculaires, soit avec une difficulté de la coagulation tenant à un équilibre anormal des substances primordiales qui produisent la coagulation. Quelle que soit l'une des deux hypothèses sur la coagulation qu'on accepte, on arrivera inévitablement à la même conclusion.

Nous donnerons d'abord quelques mots sur les symptômes hématologiques de l'hémophilie, puis nous tâcherons d'analyser la pathogénie.

Wright a observé une légère leucopénie avec diminution des polynucléaires au profit des lymphocytes. Sahli a obtenu des résultats analogues dans trois cas. P. Emile Weil, dans quatre cas, a eu les mêmes résultats. Le nombre des plaquettes se trouve presque normal dans les observations de Sahli. Litten et P. Emile Weil observent des plaquettes nombreuses et d'aspect normal. Par contre,

Nobécourt et Tixier, Morawitz et Lossen trouvent chez leurs malades un nombre normal de leucocytes avec le pourcentage habituel de polynucléaires, des plaquettes normales d'aspect et de nombre.

Le fibrinogène et le thrombogène semblent être d'une concentration normale (Nolf). Il est bien difficile de l'affirmer, parce que le dosage de ces éléments est très délicat, sinon impossible.

La teneur en calcium, ou mieux en calcium ionisé, semble être normale. Si on ajoute du calcium (chlorure de calcium) in vitro au sang hémophilique, on n'augmente pas la rapidité de la coagulation. (Morawitz et Lossen).

Malgré cet état en apparence normal de toutes les substances constitutives du plasma, (le thrombokinase n'existe pas dans la circulation, le thrombozyme semble normal en quantité, mais anormal en qualité), Nolf ; la coagulation est nettement retardée. Dans un cas de P. Emile Weil, la coagulation du sang ne se termine qu'après 9 heures. Depuis, Nolf, Morawitz et Lossen, Nobécourt et Tixier ont publié des observations qui montrent très nettement cette lenteur caractéristique de la coagulation du sang des hémophilies.

Beaucoup d'hémophilies font des ecchymoses sous-cutanées au moindre effort ; la simple marche peut occasionner une hémarthrose. Des hémorragies intestinales, melaena, hématurie se produisent de la façon la plus inopinée. Il existe donc, manifestement, dans l'hémophilie congénitale grave,

une friabilité spéciale des petits vaisseaux (Hooper, Liston, Fischer, Kidd).

Nous avons vu, en étudiant, la conception chimique de la coagulation qu'il existe encore une troisième substance qui n'est pas dans la coagulation, mais qui fait son apparition quand le sang est dehors des vaisseaux, *la thrombokinase*. La thrombokinase, comme on l'a vu, est sécrétée par les leucocytes et l'endothélium des parois vasculaires. Une insuffisance de sécrétion de la part des leucocytes et des endothéliums, insuffisance dont la cause est inconnue (malformations congénitales, infection, toxicité, etc.) peut troubler la réaction chimique des substances coagulantes et empêcher leur précipitation. On peut conclure que, pour la conception chimique, l'hémophilie dépend d'une part d'une fragilité particulière des vaisseaux, et, d'autre part, surtout, d'une insuffisance ou d'une absence de *thrombokinase* (Morawitz).

Pour Nolf, à côté de la fragilité vasculaire, c'est l'insuffisance *qualitative* de la thrombozyme qui prédomine. Cette substance aurait perdu la propriété de s'insolubiliser rapidement au contact des substances thrombo-plastiques, de sorte que la coagulation ne s'amorcerait plus que lentement, et ne s'effectuerait pas complètement.

« Dans l'hémophilie, la coagulation est retardée, parce que la thrombozyme s'insolubilise difficilement au contact des agents thrombo-plastiques qui agissent sur le plasma extravasé. Il en résulte une

production moins rapide des facteurs thrombo-plastiques secondaires (fibrine, thrombine), qui, à leur tour, agissent plus péniblement sur ce qui reste de thrombozyme. Il est donc possible de rapporter à une seule cause, l'insuffisance fonctionnelle de la thrombozyme, toutes les particularités de la coagulation dans l'hémophilie » (Nolf).

En résumé, qu'on adopte l'une ou l'autre de ces hypothèses, la base reste la même : le déséquilibre des éléments du plasma. L'absence ou l'insuffisance quantitative de la thrombokinase (Morawitz et Lossen, Sahli, P. Emile Weil) d'un côté et l'insuffisance qualitative du thrombozyme (Nolf) de l'autre.

Purpura

On pourrait bien se demander si tous les états hémorragiques, au fond, ne dépendent pas plus ou moins de la même cause, c'est-à-dire d'un équilibre anormal des substances qui, directement ou indirectement, interviennent dans la coagulation.

Le purpura, qui diffère de l'hémophilie, cliniquement par quelques pointes essentiels, présente, néanmoins, dans sa pathogénie des points communs avec l'hémophilie.

Indépendamment de sa solidité pariétale, un vaisseau est maintenu intact grâce à la propriété hémostatique du sang. Toute rupture des parois vasculaires, pourvu qu'elle soit de petite dimension

est rapidement obturée par un coagulum (Hayen). Il est formé de fibrine, mais son noyau est constitué principalement par une accumulation de plaquettes sanguines. Ces plaquettes, par leur présence et par leur sécrétion de substances coagulantes, interviennent pour faciliter la transformation du fibrinogène en fibrine et ainsi se trouve réalisée la formation rapide d'un coagulum et la fermeture de la paroi.

Dans le purpura, on trouve très souvent des altérations vasculaires (signe du lancet, signe de la piqûre) qui favorisent les ruptures des petits vaisseaux et une absence plus ou moins grande des plaquettes qui empêche la transformation de fibrinogène en fibrine. La cause de ces troubles peut être infectieuse, toxique : n'importe, lorsqu'elle a effectué son œuvre néfaste, la cause du purpura passe au second plan : le déséquilibre des substances coagulantes du plasma associé à l'insuffisance vasculaire devient l'élément pathologique primordial.

La Thérapeutique des Etats Hémorragiques

Le sérum frais, dans le traitement de l'hémophilie a été employé pour la première fois avec succès par Frey, en Amérique. Les publications de P. Emile Wiel attirent ensuite l'attention. Après l'injection de quelques centimètres cubles de sérum frais, Weil observe l'arrêt complet de l'hémorragie et une amélioration de la coagulation. Un grand nombre d'observations ont confirmé ces résultats.

Il serait intéressant de connaître le mécanisme de ce médicament de la coagulation. Weil suppose que si le sang de l'hémophilie fournit un caillot incomplet et tardif, c'est parce qu'il lui manque quelque chose qui est indispensable à la coagulation.

C'est en partant de cette hypothèse qu'il a été amené à faire des injections de sérum frais.

On sait aujourd'hui que le mécanisme de l'action du sérum frais sur la coagulation n'est pas si simple que le supposait Weil. En regardant l'observation suivante du Professeur Schiffer on peut se faire une idée sur la façon dont agit le sérum frais :

« Jeune garçon de neuf ans et demi, ayant présenté, après des traumatismes insignifiants, des ecchymoses en différents points du corps, puis des hémorragies des gencives et des narines. Anémie extrême. Etat grave.

Une première injection sous-cutanée de 18 cm^3 de sérum frais de lapin pratiqué sur la peau du ventre fut la cause d'un vaste hématome avec continuation de perte de sang par la piqûre, ce qui nécessite une compression énergique de la région. Amélioration ultérieure. »

On voit très clairement que le sérum arrête l'hémorragie à la longue, mais qu'en attendant, il devient la cause directe d'une hémorragie par l'orifice d'une piqûre.

Donc, le sérum n'est pas un coagulant direct, mais indirect. Il n'apporte pas au plasma ce qui lui manque pour se coaguler, mais il a une influence indirecte sur les éléments qui produisent les substances coagulantes.

Cette action curative du sérum frais n'est pas une propriété propre à ce liquide, mais une propriété de *toutes les albumines étrangères*. Parmi ces innombrables substances, il en est de plus ou moins actives. La *peptone de Witte* mérite d'être rangée parmi les plus actives, tout au moins, son action paraît-elle plus active que celle des sérums étrangers.

L'introduction des injections de peptone de Witte dans la thérapeutique des syndromes hémorragi-

ques est dûe à Nolf et Herry. Ces auteurs, en 1907, ont publié des très beaux résultats. Plus tard, en 1910, les recherches sur la peptone de Witte ont été entreprises par Nobécourt et Tixier. Dans un cas d'hémophilie et cinq cas de purpura ces auteurs ont obtenu des succès qui méritent d'être notés.

On sait depuis Schmidt-Muhlheim que l'inpection intraveineuse de peptone de Witte produit l'incoagulabilité du sang. Fano a montré que l'action anti-coagulante du peptone n'est pas une action directe. Quand on injecte dans la circulation brusquement de la peptone de Witte, il se produit une réaction violente de l'organisme vivant. Cette réaction n'est pas propre à la peptone ; on l'obtient par injection de vermine, de toxines microbiennes, d'extrait d'organe, de sérums étrangers.

Quel est le mécanisme de cette incoagulabilité du sang?

Gley, Hedon et Delezenne ont montré que la substance responsable de cette réaction est secrétée par le foie ; c'est *l'antithrombine hépatique*. Un de ces auteurs (Delezenne) a aussi montré que l'action hépatique n'est pas directe, mais que la collaboration des leucocytes du sang est nécessaire. Introduite dans le foie lavé (débarrassé de tout son sang) la peptone de Witte, pas plus que les autres albumines étrangères, ne provoque la sécrétion de l'antithrombine. Si, au contraire, on injecte la peptone dans un foie qui contient des leucocytes, la sécrétion se produit.

L'interprétation de ce phénomène semble être la suivante : Si on injecte de la peptone de Witte *brusquement* dans la veine d'un chien normal, la peptone agit sur les leucocytes en leur faisant sécréter deux substances coagulantes. Il en résulte une augmentation de la coagulabilité (que l'on peut constater facilement in vitro). Le foie est sensible à cette augmentation et il y répond par l'antithrombine. Ainsi la réaction leucocytaire est masquée par l'antithrombine et il en résulte une diminution ou même une suppression temporaire de la coagulation. Supposons que l'injection soit faite *lentement*, la réponse du foie sera plus faible, et la réaction leucocytaire ne sera pas masquée par l'antithrombine, donc, on observe une augmentation de la coagulation.

Si on applique ce même raisonnement aux leucocytes de l'hémophilie on aura une excitation de l'appareil qui préside à la production des facteurs coagulants. Par une stimulation énergique, la peptone provoque une sécrétion en quantité suffisante pour que le caillot se constitue dans les délais normaux.

Les éléments (leucocytes et endothélium vasculaire) excités par la peptone produisant de la thrombokinase ou thrombozyme, il y aura un enrichissement du plasma en substances coagulantes et en conséquence, une amélioration de la coagulation.

Un coup de fouet, le réveil des éléments insuffisants, qualitativement et quantitativement, le rétablissement de l'équilibre aboutissent à rétablir une coagulation normale : Voilà l'action de la peptone ou pour mieux dire de l'albumine étrangère, introduite lentement dans l'organisme.

Malheureusement, l'action n'est pas toujours de longue durée (comme c'est aussi pour le sérum). Il est facile de comprendre que l'on peut rétablir un équilibre qui, pour une cause inconnue (infectieuse, toxique, etc.), a été troublé. Les leucocytes ont encore le pouvoir de lutter, il leur faut un « coup de fouet » pour les remettre dans leur état antérieur. Une médication énergique par le peptone donne un résultat souvent définitif.

Mais si, au contraire, il existe une malformation congénitale ou un trouble chronique, qui empêche ces leucocytes de retrouver leur activité normale et de la maintenir une fois qu'elle a été obtenue, le peptone aura dans ce cas une action temporaire.

Les leucocytes ont reçu leur « coup de fouet », il réagissent, la coagulation est rétablie, mais la stimulation cessant, les leucocytes redeviennent insuffisantes à leur tâche.

Le même raisonnement peut être appliqué à divers états purpuriques. Les purpuras « aiguës » donnent des résultats particulièrement bons, au contraire les purpura « à évolution chronique » donnent des résulfats moins bons et souvent négatifs.

On pourrait, avec raison, se demander s'il est nécessaire, l'introduction dans la thérapeutique des hémorragies, *la peptone*, quand le sérum frais a la même action? En réalité, il n'est pas prouvé que le sérum frais possède les mêmes propriétés thérapeutiques que la peptone de Witte ; en tout cas, il paraît que la peptone de Witte est plus active à moindre dose.

Si on veut produire l'effet anticoagulant, par l'injection rapide de sérum frais de bœuf dans la veine d'un chien, il faut environ cinq centimètres cubes de sérum par kg. d'animal (Nolf). Au contraire, on obtient le même résultat avec 0,3 cm^3 d'une solution à 10 % de peptone de Witte (Gley et Lebas, Nolf).

Nous avons vu que la sécrétion d'antithrombine par le foie est une action qui dépend des leucocytes et l'endothélium vasculaires. On pourrait employer cette notion comme mesure de l'intensité de la réaction leucocytaire.

Si la peptone rend le sang incoagulable plus facilement que le sérum frais, cela signifie que la réaction leucocytaire est plus violente avec le peptone : elle est d'après Nolf 17 fois plus active après injection de peptone qu'après injection de sérum. Il est donc plus avantageux de lui donner la préférence sur le sérum quand on désire obtenir une sécrétion plus abondante de substances coagulantes.

Une autre propriété de la peptone, à côté de son pouvoir stimulant des éléments leucocytaires et de

l'endothélium vasculaire, est son pouvoir vaso-constricteur qui est sous la dépendance du centre vaso-constricteur bulbaire. (*Tournade et Herman, II. Réunion des Physiologistes, Bruxelles, juillet 1928*).

Technique du traitement par la peptone de Witte

La solution employée par Nolf et Herry (1907), par Nobécourt et Tixier (1910) et que nous avons nous-même employée, est la suivante :

Peptone de Witte.....	5 grammes
Chlorure de sodium.....	0 grammes 50
Eau distillée.....	100 grammes

La peptone de Witte, employée dans cette formule, est la propeptone qui est toujours employée dans les laboratoires pour préparer les milieux de culture (la peptone qui est vendue par le pharmacien, utilisée pour alimentation des malades, est moins riche en propeptone). Dans l'eau froide salée, elle donne une solution trouble qui se clarifie à l'ébullition avec formation de flocons. Il faut la filtrer à chaud et ensuite la stériliser à 120 degrés. On a ainsi un *liquide clair* qu'on peut conserver dans des ampoules de trois centimètres cubes. Tout *liquide trouble* doit être systématiquement rejeté.

parce que ces liquides donnent toujours des réactions locales et générales plus intenses.

La voie *sous-cutanée* qui est plus rapide et plus efficace, doit être préférée plutôt que la voie rectale qui est lente, moins sûre, et beaucoup plus compliquée.

Nolf et Herry injectent des doses de 10 et 20 centimètres cubes, même à des enfants de six à huit ans. Nobécourt et Tixier ont employé des doses plus faibles, 3 à 7 centimètres cubes, avec des résultats très satisfaisants.

Nous avons employé des doses progressives, commençant par trois centimètres cubes le premier jour, quatre le second jour et ensuite jusqu'à 6 centimètres cubes pour une série. Dans des cas rebelles on est allé jusqu'à 10 centimètres cubes.

En général, chez l'enfant hémophilique, on est obligé de faire un traitement des accidents hémorragiques et un traitement *préventif*.

Dans la plupart des cas où il y a des accidents hémorragiques, une ou deux injections de 6 centimètres cubes de peptone de Witte suffit pour arrêter l'hémorragie.

Le traitement préventif : il convient de faire des séries de cinq injections commençant par trois centimètres cubes et augmentant progressivement jusqu'à 6 centimètres cubes. Une injection tous les deux jours. Entre chaque série il faut un intervalle de un à deux mois selon les résultats obtenus.

Dans l'hémophilie une opération, si bénigne soit-elle, peut provoquer une hémorragie très grave. Donc, il faut préparer l'hémophilique pour toute intervention chirurgicale (ou non chirurgicale) qui pourrait entraîner une hémorragie grave. Pour cette préparation on pourrait pratiquer pendant les deux jours qui précèdent, ou au moment de l'opération, si celle-ci est faite d'urgence, une injection de quatre centimètres cubes de peptone de Witte et une autre injection de quatre centimètres cubes le jour après l'intervention.

Dans le purpura, on renouvelle les injections tous les jours ou tous les deux jours suivant les indications ; trois ou quatre injections faites progressivement, commençant par trois centimètres cubes et augmentant d'un centimètre cube tous les jours jusqu'à 6 cm^3 sont en général suffisantes. Dans les cas rebelles il ne faut pas hésiter d'aller jusqu'à dix centimètres cubes mais avec prudence. Des doses supérieures à dix centimètres cubes nous semblent inutiles.

Pour des hémorragies qu'on peut observer au cours d'une infection, ou au cours d'une intoxication, ou même des hémorragies sans aucune cause, en apparence et avec une coagulation normale cèdent en général très rapidement avec une ou deux injections de 6 cm^3 de peptone de Witte.

Réaction consécutive aux injections de Peptone de Witte

Les injections de peptone de Witte à 5 % sont très bien supportées selon Nolf. Elles « provoquent tout au plus un vague endolorissement local ». On peut injecter les doses de 10 à 20 centimètres cubes un grand nombre de fois au même malade sans provoquer d'anaphylaxie. Cependant, Nolf a observé que « chez les adultes, la température n'est pas influencée. Chez l'enfant, il y a une hausse thermométrique passagère de quelques dixièmes de degré, de même chez les tuberculeux auxquels l'injection avait été faite après une hémoptysie. Localement, on constatait le plus souvent un peu de douleur, comme après une injection de sérum, parfois rien, quelques fois une rougeur diffuse et passagère autour de la piqûre. »

Dans les cas publiés par Nobécourt et Tixier, ces auteurs ont observé des réactions locales et générales. Localement, des doses de 6 centimètre cubes ont provoqué de vives douleurs dans le membre ou avait été faite l'injection, et les doses de trois centimètres cubes ne provoquaient pas ces mêmes inconvénients. Les phénomènes généraux, observés par ces mêmes auteurs, comme fièvre, frissons, des maux de tête, des nausées, des érythèmes, ne prenaient jamais un caractère de gravité telle qu'il les empêchait de continuer le traitement. « Leur exis-

tence doit seulement rendre réservé dans l'emploi des hautes doses, qui ne sont d'ailleurs pas nécessaires ».

Nous n'avons observé aucune réaction locale, à part un peu de rougeur à l'endroit de la piqûre qui durait de trois à quatre heures en général. Pour éviter les douleurs dans les membres, qui étaient signalés par Nobécourt et Tixier après des fortes doses, nous avons, suivant le conseil de notre maître le docteur Tixier, fait les injections de peptone de Witte dans la région intrascapulaire, sous-cutanée. Pour les hautes doses de dix centimètres cubes, nous avons fait deux injections de cinq centimètres cubes chacune dans deux endroits différents.

Comme phénomènes généraux, nous avons eu une hausse de température (chez un tuberculeux) de 1 degré après la première et seconde injection, pour les autres trois injections la température est restée normale. Chez d'autres malades, que nous avons eu l'occasion de soigner, nous n'avons observé aucune réaction à noter.

En résumé, la peptone de Witte est très bien supportée à condition que l'on fasse les injections à doses progressives, commmençant par trois centimètres cubes et ne dépassant pas 6 centimètres cubes. Dans les cas rebelles on peut aller jusqu'à dix centimètres cubes mais avec prudence et en cas d'absolue nécessité.

Observations

OBSERVATION I (a)

HÉMOPHILIE CONGÉNITALE ET FAMILIALE

(MM. Norf et Hervy. — Rev. de Méd. Sener)

D. F..., 20 ans, mère morte de tuberculose. Un frère et une sœur anémiques. Un autre frère saigne facilement du nez. A huit ans, il saigne abondamment après ablation de polypes nasaux.

Ultérieurement, hemmorragies durant plusieurs jours après deux avulsions dentaires.

Le 20 mai 1909, une avulsion dentaire est l'occasion d'une nouvelle hémorragie rebelle aux tamponnements et cautérisations.

Injecté le 23 de 10 centimètres cubes de peptone à 5 %, il ne présente plus le 24 qu'un léger suintement.

Malgré la suppression du tamponnement, une nouvelle injection faite le 25 a pour effet d'arrêter définitivement tout écoulement sanguin.

OBSERVATION I (b)

D.... huit ans (sœur du précédent), saigne du nez presque tous les jours.

Le 3 juin 1909, injection de 10 centimètres cubes de la solution à 5 %.

Revue le 12, la petite malade déclare n'avoir plus présenté qu'une épistaxis légère depuis le jour de l'injection.

OBSERVATION II

HÉMOPHILIE CONGÉNITALE ET FAMILIALE

(Nobécourt et Léon Tixier)

Nous ne referons pas l'histoire de notre jeune hémophile. Quand nous l'avons vu pour la première fois, le 20 janvier 1910, il était âgé de neuf ans et présentait des manifestations hémophiles depuis l'âge de quatre mois.

Son état était assez sérieux, la coagulation du sang s'ébauchait trois heures après la prise pour le sang du doigt, plus de vingt-quatre heures après pour le sang de la veine.

Un premier traitement par des injections sous-cutanées de sérum de cheval frais fut sans effet sur les symptômes cliniques comme sur la coagulation du sang, dont le retard cependant devint un peu moins marqué.

Par contre, des injections répétées d'une solution à 5 p. 100 de peptone de Witte amenèrent une amélioration rapide : la tendance hémorragique disparut presque complètement ; l'enfant engraissa ; la coagulation du sang se fit beaucoup plus rapidement, débutant au bout de cinquante minutes et étant complète en trois heures pour celui de la veine, débutant au bout d'un quart d'heure et étant complète et une demi-heure pour le sang prélevé au doigt. Du 23 mai au 25 août, le malade avait reçu en douze injections 51 cc. 5 de la solution.

Au commencement de janvier 1911, l'enfant continuait à être dans les meilleures conditions, bien qu'il n'eut reçu dans l'intervalle qu'une seule injection de 3 cc. 5, destinée à permettre l'avulsion d'une dent, qui se fit sans aucun incident.

Depuis cette époque, où s'arrête l'observation publiée, nous avons continué de soigner le petit malade.

Des séries d'injections de peptone de Witte sont pratiquées environ toutes les six semaines. Du 13 octobre 1910 au 1er mars 1911, l'enfant reçoit 30 injections de 3 à 7 centimètres cubes.

Malgré ce traitement, des accidents apparaissent de temps à autres : ecchymoses, hématomes musculaires, hémarthrose et même hématurie. Toutefois ils paraissent influencés par la peptone adminstrée au moment de leur apparition.

Pendant trois mois, du 1er mars au début de juillet 1911, malgré la suppression du traitement, l'enfant n'a pas de manifestations importantes et présente un état général satisfaisant. A la fin de juin, la coagulation du sang périphérique est normale : le sang veineux se coagule en deux heures. Au commencement de juillet apparaissent une hémarthrose du coude et un hématomose du mollet. Deux injections de 4 à 5 centimètres cubes ont une heureuse influence.

Les mêmes accidents se reproduisent de temps en temps pendant les derniers mois de 1911 et les premiers mois de 1912. Les séries successives d'injection de peptone, faite dans les mêmes conditions, les influencent d'une façon variable, qui semble moins élective que pendant la première année de traitement. Toutefois l'enfant se développe, prend du poids, est dans un état général assez satisfaisant.

L'examen du sang, le 27 juillet 1912, donne R. 4.850.000 ; Bl. 2.600 ; H. 95 p. 100.

Coagulation du sang périphérique sensiblement normale.

Les 1, 3 et 5 août on injecte 6, 7, 6 cc. 5 de peptone (61e et 63e injections).

Quatre jours après la dernière, une chute légère est suivie d'une hémarthrose du genou et du coude droits avec ecchymose étendue, et des accidents anaalogues apparaissent au menton, à la nuque et sous la langue.

Le 14, 16 et 18 août, on injecte 6 et 5 centimètres cubes ;

les accidents rétrocèdent rapidement. Le 2 septembre, nouvelle injection de 4 centimètres cubes pour une rechute au bras, avec résultat thérapeutique rapide.

Actuellement (12 octobre), l'état général est satisfaisant ; il n'y a pas eu d'accidents depuis le début de septembre. L'examen du sang montre :

R. 4.576.000 ; Bl. 9.000 ; H. 95 p. 100.

Coagulation du sang du doigt : début vingt minutes après la prise ; complète en cinquante minutes ; coagulation plasmique.

OBSERVATION IV

UN CAS GRAVE DE PURPURA HÉMORRAGIQUE MALADIE DE WESLOF

(*Scapel, 17 septembre 1911, page 175. Albert Pisson de Huy*)

C... Mariette, âgée de 13 ans, est l'aînée de 5 enfants tous bien portants. Ses parents et ses grands-parents vivent.

Dans ses antécédents personnels, on relève il y a deux ans un rhumatisme articulaire aigu qui a frappé les articulations du cou de pied et du poignet. Réglée depuis un an, les règles ont toujours été très abondantes mais régulières. Le père amène son enfant à notre cabinet le 9 février parce qu'elle présente une « éruption » de nature inconnue.

La jeune fille est robuste. Elle présente une légère décoloration des conjonctives et un bruit de diable peu accusé, tous les organes sont sains, pas de fièvre, pouls 80. Il n'existe pas de douleurs articulaires, ni de stigmate de syphilis héréditaire.

On constate sur les cuisses, la face antérieure des jambes et sur le tronc la présence de petites suffusions sanguines constituées par un point central hémorragique, entouré par une zone périphérique plus claire parsemée d'un très fin piqueté

hémoragique, le tout de la surface d'une pièce de 1 franc environ.

Il s'agit d'un cas de purpura simple, maculeux et ecchymotique.

La jeune fille est réglée et l'apparition de ces éléments a coïncide avec le début des règles.

Repos au lit, alimentation légère. Chlorure de calcium, 3 grammes par jour. L'enfant est mieux, les éléments ont pâli ; il n'y a plus eu de nouvelle éruption et la légère courbature du début à disparu. D'après les dires de la malade les règles ont cessé.

Au lieu de continuer le traitement, les parents croyant à la guérison, cessent le traitement.

Nous sommes rappelé 3 jours après, à 10 heures du soir. Depuis 2 jours la jeune fille a perdu du sang en grande abondance. Les parents, frappés par sa pâleur, l'obligent à s'aliter.

A notre arrivée, la malade est d'une pâleur de cire, les muqueuses sont complètement décolorées et la température ests à 38°1, le pouls à 124, petit, presque filiforme, la respiration superficielle, saccadée, la langue sèche, la malade se plaint d'une soif intense. On me montre dans un bassin un caillot de la grosseur du poing, mais dont la consistance est fortement diminuée ; il s'effrite sous le doigt et présente une coloration groseille ; du sang reste en abondance dans le bassin non coagulé. L'écoulement sanguin continue à se faire par la vulve et c'est à peine si ce sang rougit le doigt.

Injection de 20 cm^3 de sérum anti-diphtérique et 10 cm^3 de peptone de Witte à 5 %.

Le lendemain matin le pouls est à 135, température 38°3 : l'enfant perd encore, mais en moins grande quantité.

Nouvelle injection de peptone (6 cm^3), injection de sérum physiologique gélatainée de 2 cm^3 dans la matrice.

Le lendemain on constate la présence d'un caillot à la vulve de la malade.

Le traitement est continu, l'hémorragie s'arrête lentement pour cesser complètement dans 3-4 jours.

La convalescence a été très longue, 15 jours après le début des accidents, la jeune fille ne pouvait encore quitter son lit.

Nous l'avons revue plusieurs fois après, elle a été réglée de nouveau le mois de mars, et les règles ont été de durée et d'abondances normales.

OBSERVATION V

(Nolf)

J. Jos., 40 ans. Un frère a souffert de purpura hémorragique.

Antécédents personnels : Alcoolisme modéré.

En décembre 1906, pétéchies à la poitrine et aux jambes. A la même époque, hématurie qui dure 12 jours. Examiné en août 1907, le patient souffre d'hémorragie labiales et buccales (lèvres, langue, gencives), tacahes purpuriques à la figure, aux mains, ecchymoses en différents endroits du corps. Amélioré par le sérum frais.

Revu en septembre 1908. Dans l'intervalle, il a continué à souffrir des mêmes accidents.

Saigne toujours par le nez et les gencives. A constaté différentes fois du mœlena. Perd actuellement beaucoup de sang par les urines.

Une injection de peptone faite à 9 heures du matin arrête très rapidement l'hématurie. A 2 heures de relevée, les urines sont complètement claires. Le malade quitte l'hôpital et meurt d'hématémèse en avril 1909.

OBSERVATION VI

Purpura hémorragique avec crises abdominales et épilepsie jacksonienne. Guérison par la peptone

(Nobécourt et Tixier) (*Arch. Maladies du cœur, juin 1913*)

Louis G... (D. 690), 9 ans, entre le 3 octobre 1914, salle Bouchut.

Deux frère et sœur morts de méningite et de coxalgie.

Maladie actuelle. — Depuis le 15 septembre, douleurs dans les membres inférieurs et crises douloureuses abdominales paroxystiques, accompagnées de vomissements et de melœna.

Examen le 3 octobre. — Eruption purpurique sous forme de pétéchies (malléole interne, coude et région de la hanche gauche). L'enfant est en pleine crise abdominale.

Le sang se coagule dans les délais habituels et se rétracte normalement.

Les jours suivants, peut-être sous l'influence du chlorure de calcium, les hémorragies intestinales sont moins abondantes et l'état général s'améliore. Cependant les crises abdominales persistent et, le 6 octobre, des crises d'épilepsie jacksonienne surviennent, en même temps qu'une nouvelle éruption purpurique.

Injection de sérum gélatiné : les signes méningés disparaissent, mais le lendemain, au niveau de l'injection de sérum et d'une intradermo-réaction à la tuberculine positive, la peau prend une teinte ecchymotique et tend à se sphacéler. L'état général est mauvais.

On fait alors, *pendant quatre jours, des injections de 3 ou 4 centimètres cubes de solution de peptone* (en tout 13 cm³).

La première injection n'empêche pas une hémorragie intestinale et une éruption purpurique de se produire. Mais rapidement les pétéchies et les ecchymoses s'effacent, l'escarre de l'intradermo-réaction disparaît, les douleurs abdominales

s'atténuent, et il ne se produit plus qu'une légère hémorragie intestinale.

Quatre jours après la dernière injection, on donne *pendant six jours consécutifs 10 centimètres cubes de la solution peptonée (voie rectale).*

L'état de l'enfant s'améliore rapidement ; en dix-neuf jours son poids augmente de plus de 3 kilogrammes ; il ne se produit plus de purpura.

OBSERVATION VII

Purpura hémorragique. Guérison par la peptone

(Nobécourt et Tixier) (*Arch. Maladies du cœur, juin 1913*)

Madeleine O... (B. 1939), 5 ans, entre le 31 mars 1911, salle Parrot. Père alcoolique, mère nerveuse ; deux autres enfants vivants.

Aucun antécédent personnel instructif, hormis des maladies habituelles du jeune âge, qui évoluèrent sans incidents (rougeole, coqueluche, varicelle). Intradermo-réaction à la tuberculine positive (à deux reprises).

Maladie actuelle. — Quinze jours avant l'entrée de l'enfant à l'hôpital, la mère remarqua la présence de sang dans les selles.

Quatre jours avant l'entrée, apparaissent des taches purpuriques sur tout le corps. En présence re la gravité et de l'intensité des accidents, le Dr Aviragnet, qui voit l'enfant à la consultation, nous l'adresse pour que nous appliquions le traitement peptoné.

Examen le 31 mars 1911. — Belle enfant ayant un embonpoint satisfaisant. Toute l'étendue du corps est couverte de taches purpuriques d'étendue variable ; fort peu de points des téguments sont sains, tellement l'éruption est confluente.

On note quelques taches ecchymotiques au niveau de la face interne des joues. La température est normale. ç

Quatre injections sous-cutanées de 3 centimètres cubes de peptone de Witte sont faites les 1, 2, 3 et 4 avril 1911.

Dès le lendemain de la première injection, les éléments purpuriques pâlissent, aucune poussée nouvelle ne s'effectue, et la disparition des taches se fait régulièrement et progressivement. Il semble que la maladie ait été « jugulée » sous l'influence de cette thérapeutique.

La température ne semble pas avoir été notablement influencée par les injections : le soir de la troisième injection, on notait 37°7.

Quatre semaines après le début du traitement, l'enfant sortait guérie avec un état général excellent. Elle pesait 13 kg. 500 le 31 mars, 12 kg. 650 le 12 avril et 14 kilos le 29 avril, jour du départ de l'hôpital.

Examen du sang, le 1er avril 1911 : R., 3120000 ; Bl., 8.800 ; H., 60 p. 100.

Polynucléaires neutrophiles, 60 ; polynucléaires éosinophiles, 2 ; grands mononucléaires, 3 ; moyens mononucléaires, 25 ; lymphocytes, 2.. Une hématie nucléée pour 100 leucocytes ; un myélocyte neutrophile pour 200 leucocytes. Coagulation du sang normale ; rétraction du caillot faible, mais indiscutable dans les délais habituels.

OBSERVATION VIII

Purpura. Amélioration par la peptone

(Nobécourt et Tixier) (*Arch. Maladies du cœur, juin 1913*)

Germaine M... (B., 2002), dix ans, entre le 30 mai 1911, salle Parrot.

Père mort tuberculeux ; mère rhumatisante et nerveuse.

Trois enfants dont un est mort avant terme ; une fausse couche.

Aucun incident pathologique jusqu'à six ans. A cette époque, l'enfant aurait été soignée pour une péritonite tuberculeuse ; puis elle eut successivement la rougeole, la varicelle, du purpura et des manifestations articulaires. Constipation habituelle.

Maladie actuelle. — Dix jours avant l'entrée, des taches purpuriques apparaissent sur les membres inférieurs et supérieurs.

Examen le 29 mai 1911. — Outre les éléments purpuriques, nettement ecchymotiques presque partout, légèrement papuleux en certains points, on trouve le genou gauche légèrement tuméfié. Pas d'albumine ni de sang dans les urines. Température sensiblement normale.

Le 5 juin, poussée purpurique à la face d'extension des membres supérieurs.

Le 6 juin, éléments éruptifs très abondants, confluents, formant placards, sur la face interne des deux pieds.

Quatre injections de 6 centimètres cubes chacune de peptone de Witte sont faites les 10, 12, 13 et 14 juin. Dès le lendemain de la première injection, les éléments purpuriques du pied ont presque complètement disparu.

Cependant des nouvelles poussées sont notées les 12 et 17 juin (face d'extension des membres supérieurs et pieds). La température n'a pas été sensiblement influencée par les injections de peptone ; le soir de la troisième injection, le thermomètre marquait 37° 6.

Cinq semaines après l'entrée à l'hôpital, l'état était excellent, le purpura ne s'était pas reproduit, le poids avait passé de 29 à 30 kilogrammes : lorsque le 7 juin, on constate une éruption nette de scarlatine qui motive le passage de l'enfant dans le service des contagieux.

OBSERVATION IX

Purpura ecchymotique et hémorragique. Amélioration par la peptone

(Nobécourt et Tixier) (*Arch. Maladies du cœur, juin 1913*)

Roger Ch... (D. 1907), deux ans, entre le 19 avril 1911 salle Damaschino.

Pas d'antécédents héréditaires ou personnels intéressants.

Début des accidents purpuriques trois jours avant l'entrée à l'hôpital, au niveau des cuisses, sous forme de deux grosses taches ecchymotiques. La veille de l'éruption, fièvre et abattement. Le lendemain de l'éruption, légère épistaxis et douleurs dans les genoux.

Examen le 19 avril 1911. — Purpura présentant sur les jambes et les cuisses l'aspect de larges ecchymoses. Mêmes éléments sur l'abdomen, le tronc et les membres supurieurs ; on croirait que l'enfant a été roué de coups. Des taches purpuriques sont intercalées entre les larges ecchymoses. Il en existe dans le cuir chevlu, sur le bord droit de la langue et sur la conjonctive gauche.

Les viscères sont normaux ; aucune modification du sang (coagulation et rétraction du caillot). Réaction de Meyer négative dans les urines. Intradermo-réaction à la tuberculine négative.

Trois injections de peptone de Witte de 4 centimètres cubes chacune sont faites les 21, 22 et 23 avril.

Les jours suivants, le processus hémorragique cutanéo muqueux semble s'arrêter ; des éléments nouveaux ne sont pas constatés : les anciens pâlissent. La troisième injection est accompagnée de réaction locale (gonflement, rougeur et douleurs) et de réaction thermique (38°2), qui dure quarante-huit heures.

Le 29 avril. — Hémorragie intestinale d'abondance moyenne.

Deux nouvelles injections de peptone de Witte de 4 centimètres cubes et 3 centimètres cubes sont faites les 29 et 30 avril.

La première piqûre est suivie d'un léger œdème interstitiel ; la seconde ne s'accompagne d'aucune réaction inflammatoire. Les hémorragies s'arrêtent, et l'enfant sort de l'hôpital en bon état le 20 mai 1911.

Roger Ch... est admis de nouveau salle Bouchut, le 6 juin 1911, parce qu'il présente quatre petites taches ecchymotiques sur les membres inférieurs. Etant donné le peu d'intensité du processus hémorragique, on ne fait pas d'injection de peptone. L'enfant sort douze jours après son entrée sans avoir présenté de nouvelle éruption.

OBSERVATION X

Purpura hémorragique avec crises abdominales. Action nulle de la peptone

(Nobécourt et Tixier) (*Arch. Maladies du cœur, juin 1913*)

Roger D... (D. 742), onze ans, entre le 14 décembre 1910, salle Bouchut.

Père rhumatisant. Mère tuberculeuse.

L'enfant est sujet aux épistaxis depuis plusieurs années. Intradermo-réaction positive.

Maladie actuelle. — Taches purpuriques le 10 octobre 1910, puis melæna. Poussées successives de purpura cutané et épistaxis avec épisodes abdominaux (douleurs, hématémèses) jusqu'au moment de l'entrée à l'hôpital.

Examen le 14 décembre. — Taches purpuriques sur les membres ; urines albumineuses et donnant une réaction de Meyer positive. Jusqu'au 28 décembre, l'enfant fait plusieurs poussées de purpura, et à cette date les urines deviennent hématuriques.

Quatre injections de 3, 3, 3 et 4 centimètres cubes de peptone de Wilte sont faites les 28, 29, 30 et 31 décembre.

La première injection ne conjure pas une nouvelle poussée, tandis que, après les suivantes, l'éruption pâlit rapidement.

Traitement bien toléré, sans réaction locale ni générale.

Le 5 janvier. — Nouvelle poussée purpurique moins forte que les précédentes. *Une injection de 3 centimètres cubes de peptone est faite le 8 janvier,* sans résultat bien appréciable : nouvelle poussée le 17 janvier qui évolue à peu près comme la précédente.

Nouvelles poussées les jours suivants, malgré *trois nouvelles injections les 17 et 21 (5 centimètres cubes) et le 1er mars (6 centimètres cubes).*

Dans la suite, l'albuminurie et la réaction de Meyer demeurent positives. Une néphrite chronique se constitue.

En résumé, les injections de peptone n'ont pas enrayé l'évolution de ce purpura à répétition. Il est à noter cependant que, pendant le traitement, il n'y a pas eu de vomissements, ni d'hématémèses, ni d'épistaxis.

OBSERVATION XI

Purpura Rhumatoide (*Cas personnel*)

M. L. D... âgé de 54 ans, manœuvre.

Antécédents : bronchite à répétition depuis la guerre. Femme bien portante ; 10 enfants, bien portants.

Entré dans le service du Dr Tixier le 9 février, présentant des taches pétéchiales au niveau des mains (sur le dos et sur les doigts). En outre plusieurs plaques ecchymotiques de la grandeur d'une pièce de 50 centimes à tendance sphacélique, sur la malléole interne et sur le 5e orteil de chaque côté. Œdème périmalléolaire chaud, rosé et douloureux à type de flexion articulaire. Les autres organes normaux, sauf le pou-

mon. Submatité au sommet droit avec gargouillement et souffle. B. K. négatif à plusieurs reprises. Wasserman négatif.

Temps de saignement : oreille droite 4 min. ; oreille gauche 4 min.

Temps de coagulation : I^er^ tube 20 m., II^e^ tube 24 m.

Formule sanguine :

Hémoglobine, 80 % ; globules rouges, 5.000.000 ; globules blancs 9.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro.	75 %
Basophile	1 %
Mononucléaires	12
Lymphocytes	6
Formes de transition	6

Injection de peptone de Witte à 5 % le 10 de 3 centimètre cubes, les 11 et 12 de 4 centimètres cubes. Tous les éléments purpuriques sont palliés, la douleur et l'œdème périmalléolaire est presque disparu.

Les 14 et 16 février, injection de 5 centimètres cubes. Le 20, injection de 6 centimètres cubes. Tous les éléments purpuriques ont complètement disparu.

Examen de sang :

Temps de saignement : oreille droite, 4 min. ; oreille gauche, 4 min.

Temps de coagulation, I^er^ tube, 15 min. ; II^e^ tube, 17 min.

Le malade a quitté le service le 2 avril, sans avoir eu aucune rechute.

OBSERVATION XII

Purpura rhumatoide (*Cas personnel*)

Mme H...

Consulte le 11 nov. pour une éruption purpurique avec œdème et douleur périmalléolaire.

Antécédents : Au mois de juin 1929, la malade a fait un abcès de l'amigdale. Trois semaines après, la première poussée de purpura accompagnée d'œdème périmalléolaire fait son apparition.

Examen actuel : taches pétéchiales sur toute l'étendue des deux membres inférieurs et sur le dos de la main droite.

Œdème périmalléolaire avec douleurs très vives dans l'articulation qui empêchent la malade de se tenir droite.

Examen du sang : Wassermann négative.

Temps de saignement : oreille droite, 6 minutes ; oreille gauche, 6 minutes.

Temps de coagulation : Tube I, 20 minutes ; tube II, 25 minutes.

Hémoglobine	85 %
Globules rouges	4.000.000
Globules blancs	7.500

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	70 %
Polynucléaires basophiles	2 %
Mononucléaires	14
Lymphocytes	8
Formes de transition	6

Injection de pept one de Witte à 5 % le 15 novembre de 3 cm³, le 16 et le 17 de 4 cm³, les 20-22 de 5 cm³, dont éléments purpuriques sont complètement disparus.

Le 10 décembre, la malade consulte de nouveau pour une poussée purpurique, mais qui était moins nombreuse comme éléments que la poussée du 11 novembre. Une injection de 10 cm³ de peptone de Witte le 11 décembre et une autre injection de 10 cm³ le 13 fait disparaître rapidement tous les éléments.

Examen du sang le 17 décembre.

Temps de saignement : oreille droite 6 minutes ; oreille gauche 6 minutes.

Temps de coagulation : I[er] tube, 15 minutes ; II[e] tube, 25 minutes.

Nous avons revu la malade le 15 mai pour la dernière fois. Parfaitement normale. Pas la moindre rechute depuis le 11 décembre.

OBSERVATION XIII

(*Cas personnel*)

Mme C. G..., 58 ans.

Entrée le 15 mai 1928.

Rien de spécial comme antécédent.

Taches purpuriques sur tout le corps avec hémorragie des gencives.

Examen du sang :

Temps de saignement : 9 min.

Temps de coagulatio n: 8 min.

Hémoglobine	10 %
Globules rouges	3.000.000
Globules blancs	8.000
Polynucléaires	56 %
Eosinophile	0
Grands mono.	20
Moyens mono.	14
Lymphocytes	10

Injection de peptone les 18, 20, 23, 25, 29, 31. Disparition rapide de tous les éléments purpuriques.

Examen du sang le 3 juin :

Temps de saignement : 3 minutes.

Temps de coagulation : 9 minutes.

La malade quitte le service le 30 mai, sans aucune rechute.

OBSERVATION XIV

Accès d'hémoglobinurie paroxystique a frigore

(Nolf. Soc. Médicale des Hôpitaux, 1909, page 687)

M. W..., 34 ans, mineur, est le père de quatre enfants bien portants. Nie toute infection vénérienne. N'avait jamais été malade avant les accès d'hémoglobinurie qui l'amène à l'hôpital en mai 1909. Le premier accès remonte à 14 mois. Il fut suivi d'autres accès se succédant à 4-6-8 semaines d'intervalle, se produisant chaque fois que le malade reste exposé pendant quelque temaps au froid. Si le refroidissement est intense le malade éprouve du malaise et il émet des urines rouges pendant plusieurs heures. Si le refroidissement est faible (exposition à la pluie), une mixtion seule est sanglante.

A l'examen objectif, on ne constate aucune lésion des principaux organes.

Urine en dehors des crises est normale.

Examen de sang donne : Hémoglobine 70 % ; globules rouges, 4.625.000 ; leucocytes, 12.000.

La résistance globulaire paraît être normale, l'épreuve de Donath et Landsteiner, positive.

Le 7 mai, on lui fait plonger, pendant 6 minutes, les deux mains dans de la glace fondante. Les urines sont recueillies après une demi-heure, après 1, 2, 3, 4 heures. Elles sont teintées par l'hémoglobine pendant 8 heures.

Le 8 mai on injecte 10 cm³ de peptone de Witte à 5 %. L'épreuve du froid renouvelé le 9 mai est encore positive, mais seulement pendant deux heures.

On fait encore deux injections de 10 cm³ les 10-12 mai. L'épreuve du froid fait le 14 mai est négative.

Tout au moins les urines sont dépourvues d'hémoglobine, mais elles contiennent de petites quantités d'albumine.

On obtient le même résultat négatif (sauf une très faible élimination d'albumine). Le 21 mai, après avoir encore in-

jecté deux fois de la peptone de Witte les 15-18 mai. La malade sort de l'hôpital le 21 mai. Il rentre le 6 juillet, après avoir eu une seule émission d'urine rouge le 3 juillet.

Injection de peptone de Witte les 13, 16, 19 et 22 juillet, de 10 cm³ chaque fois.

L'épreuve du froid faite le 25 juillet est négative, une autre épreuve faite le 31 est aussi négative.

Le malade est sorti le 6 août et n'a plus été revu.

OBSERVATION XV

Hémorragie intestinale au cours de la fièvre typhoïde

(Cas personnel en collaboration avec mon collègue, H.-J. Bobkiewicz)

Mlle J. J..., 19 ans.

La malade a fait une hémorragie intestinale abondante et prolongée à la troisième septenaire de sa maladie (2 avril).

Au départ de sa maladie, on a noté des épistaxis anormalement copieuses. On a aussi observé des ecchymoses autour des piqûres d'injection hypodermique.

Temps de saignement :

Oreille droite : 6 minutes.

Oreille gauche : 6 minutes.

Temps de coagulation :

1er tube : 10 minutes.

2e tube : 12 minutes.

Injection : 4 cm³ de peptone de Witte le 3 avril, et encore 4 cm³ le 4 avril. Hémorragie est très rapidement arrêtée. La malade n'a pas eu d'autre hémorragie depuis.

Conclusions

I. La peptone de Witte a la dose de 3 cm³ à 5 % en injections sous-cutanées est douée de deux propriétés qui favorisent l'hémostase :

1. Vaso-constrictrice, par action sur le bulbe.
2. Elle favorise indirectement la coagulation.

Elle excite (comme toutes les albumines étrangères) l'appareil qui préside à la production des substances coagulantes. Par une stimulation énergique, elle provoque l'apparition de ces substances en quantité et qualité suffisante pour que le caillot se forme.

II. Elle est supérieure au sérum d'animal.

1. Son action est plus active, à moindres doses.
2. Il est plus facile de se le procurer.
3. Elle est d'une stérilisation plus aisée.
4. Elle est parfaitement supporfée.

III. La peptone de Witte doit être injectée sous-cutanée à doses progressives, commençanf par 3

centimètres cubes et augmentant d'un centimètre cube chaque jour, jusqu'à 6 centimètres cubes. Dans les cas rebelles, il ne faut pas hésiter d'aller jusqu'à dix centimètres cubes mais avec prudence.

IV. Dans l'hémophilie « congénitale », familiale et héréditaire, elle a une action très efficace, malheureusement palliative. Elle arrête rapidement les hémorragies (après la première ou la seconde injection), mais elle n'a pas d'action définitive sur le syndrome. Il faut donc l'employer comme traitement préventif pour empêcher les accidents graves de l'hémophilie.

V. Dans l'hémophilie dite « aiguë » ou « sporadique », la peptone de Witte a une action beaucoup plus heureuse. Les hémorragies sont arrêtées très rapidement et très souvent d'une manière définitive.

VI. Dans le purpura, l'action de la peptone de Witte est analogue à l'action dans l'hémophilie.

1. Très nette dans les purpura dites « aiguës ».
2. Beaucoup moins certaine dans les purpura « à évolution chronique ».

VII. Toutes hémorragies dans lesquelles on peut suspecter un trouble de la coagulation, hémophilie, purpura, insuffisance hépatique, hémorragie au

cours des infections graves, désintoxication, hémoptysie, sont justifiables d'un traitement énergique par la peptone de Witte en injection sous-cutanée.

Les hémorragies, dans lesquelles il n'y a, en apparence, aucun vice de la coagulation, sont aussi justifiables du traitement.

Vu, le Doyen : *Vu, le Président :*

ROGER. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

Bibliographie

Block Marcel. — Thèse de Paris, 1914.

Carmine I. et Marcel Labbé. — L'hémophilie. Report au IX[e] Congrès français de Médecine, Paris, 1907 .

Fry. — The successful treatment of hemophilia by the injection of serum. — New-York Academy of Med., 2 juin 1898.

Howell. — American Journal of Physiology, p. 29 et 187 (1911).

Hayem. — Du purpura. — Presse Médicale, 1895, p. 233.

Isch-Wall. — Thèse de Paris, 1926.

Morawitz. — Die chemie der Blutgerninung-Ergebn. de Physiol., 1905.

Nolf. — Revue générale des Sciences pures et appliquées, 15 juillet 1909.

— Soc. Méd. des Hôpitaux, 1910, p. 434.

— Soc. de Biologie, 1916, p. 648.

— Presse Médicale, 24 février 1919, p. 93.

Nolf et Hervy. Revue de Médecine, déc. 1909, janv. et fév. 1910. — Nouveau traité de Médecine « Sang ».

Nobécourt et Tixier. — Soc. Méd. des Hôpitaux, 21 oct. 1910.

— Soc. de Pédiatrie, Paris, 15 nov. 1910.

— Gaz. des Hôpitaux, 17 janv. 1911.

— Archives des Maladies du cœur, juin 1913.

Sahli. — Ueber das Wesen der Hömophilie. — Leits. f. Klin. Med., 1905.

Tournade et Herman. — L'effet d'injection intra-veineuse de peptone sur le centre vaso-constricteur bulbaire. — II[e] Réunion de Physiologie, Bruxelles, juillet 1928.

Weil P. Emile. — Société Médicale des Hôpitaux, 9 février 1923. — Revue Médicale, 1920.

— L'hémophilie, pathogénie et sérothérapie. — Presse Médicale, 1905.

Wooldridge. — Chemistry of Blood.

Wright. — British. Med. Journal, July 1893.